Allgemeine pharmakodynamische Wirkungen

von

Toxinen und Fermenten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

einer

hohen medicinischen Fakultät der Königl. bayer. Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Eduard Schütt, appr. Arzt

aus Frankfurt (Main).

Tag der mündlichen Prüfung:

26. Juli 1902.

Druck der J. B. Metzlerschen Buchdruckerei in Stuttgart.

1902.

Allgemeine pharmakodynamische Wirkungen

von

Toxinen und Fermenten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

einer

hohen medicinischen Fakultät der Königl. bayer. Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Eduard Schütt, appr. Arzt
aus Frankfurt (Main).

Tag der mündlichen Prüfung:
26. Juli 1902.

Druck der J. B. Metzlerschen Buchdruckerei in Stuttgart.
1902.

Gedruckt mit Genehmigung der Medicinischen Fakultät.

Referent: Herr *Prof. Dr. Penzoldt.*

Seinen lieben Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153716_0366

Die Forschungen der letzten Jahre bezüglich der Bakteriengifte haben so viele, allein nur dieser Giftgruppe zugehörige Wirkungserscheinungen festgestellt, dass ihre Einreihung in die beiden bislang gebräuchlichen grossen Gruppen der Protoplasma- und der Nervengifte durchaus unmöglich erscheint.

Neben den Toxinen haben wir aber gerade in jüngster Zeit eine andere Reihe giftiger Körper dem wissenschaftlichen Aufschluss zugeführt erhalten, die trotz ihrer grossen Verschiedenheit des Herkommens in der Wirkung unverkennbare Ähnlichkeiten mit den Bakterientoxinen zeigen. Es sind dies zunächst die pflanzlichen und tierischen sogenannten Albumotoxine (Ricin, Abrin, Kröten-, Schlangengift u. s. w.). Diese zeigen in der Art ihrer Wirkung sehr viel Ähnlichkeit mit der der Bakterientoxine. Vor allem wichtig ist, dass man mit denselben genau wie mit den Bakteriengiften Tiere (aktiv) immunisieren und aus dem Blutserum solcher Tiere Antitoxin gewinnen kann, mit welchem man andere Tiere (passiv) zu immunisieren im Stande ist.

Aber noch eine weitere Gruppe chemischer Substanzen verhält sich ihrer chemischen Natur, wie ihrer Wirkungsweise nach ganz analog den Bakteriengiften bezw. den pflanzlichen und tierischen Albumotoxinen. Es ist dies die Gruppe der hydrolytischen Fermente. Die Fermente sind wie die obengenannten Körper eiweissartiger Natur, wenigstens hat man sie bis vor kurzem allgemein als chemisch indifferente und nur durch ihre ausgeprägte Wirkung von gewöhnlichem Albumen unterschiedene Eiweisskörper gehalten. In neuester Zeit zweifelt man allerdings die Eiweissnatur der Fermente an, ebenso wie auch die der pflanzlichen-, tierischen- und Bakterientoxine. Bei immer weiter fortgeführter Reinigung der betreffenden Körper verschwinden schliesslich die Reaktionen auf genuines Eiweis. So hat Gottlieb Müller (Archiv für exper. Pharmakol. und Pathol. Bd. 41 pag. 439) durch Verdauung von Ricin mit Trypsin einen nicht mehr Eiweissreaktionen gebenden Körper dargestellt, der die charakteristischen Giftwirkungen des Ricins in ausgeprägtem Masse besass. Brieger und Boer stellten Diphterietoxin aus dialysiertem eiweissfreiem Harn durch Ausfällen mit Zinkchlorid dar, wodurch eine Zinkverbindung des Diphterietoxins erhalten wurde; dieselbe wurde gereinigt und durch Ammoniakderivate zerlegt. Das erhaltene Toxin war sehr zersetzlich; es wurde durch Alkohol, Aether, Aceton, Säuren, Oxydationsmittel zerstört, durch schwache Alkalien und Reduktionsmittel wenig geschädigt. Es war optisch inaktiv, es ergab nicht die gewöhnlichen Eiweissreaktionen: nach Brieger und Boer ist das Diphterietoxin „keine Eiweissverbindung im landläufigen Sinne." (Deutsche med. Wochenschr. 1898).

Auch bezüglich der Fermente hat die Frage nach ihrer chemischen Natur bis heute noch keine befriedigende Lösung gefunden. Die alten Beobachter hielten ohne weiteres die Fermente für „albuminoïde Substanzen. (Liebig, Robiquet etc.). Loew (Pflüg. Arch. 27. 203. 1887) stellte die Behauptung auf, dass die Fermente verschiedene „aktive Peptone“ seien. Er nahm für die Entstehung der ungeformten Fermente aus Protoplasmaeiweis eine „Depolymerisierung“ an, bei der von den circa 12 Aldehydgruppen, die nach seiner Anschauung (Pflüg. Arch. 22. 503. 1880) das Protoplasmaeiweiss enthält, nur noch zwei bis drei erhalten bleiben sollen. Er versucht dann den Nachweis freier Aldehydgruppen in den Enzymen und zeigt, dass aktives Pankreasferment mit neutralem Silberoxyd eine intensive Schwärzung ergibt, während gekochte, also inaktivierte Enzymlösungen nur eine sehr schwache Bräunung unter denselben Bedingungen zeigen. In neuerer Zeit ist dann verschiedentlich die Ansicht ausgesprochen worden, dass die Fermente noch komplizierter gebaut seien, als die Eiweisskörper im engeren Sinne.

Schon Kühne hatte für das Trypsin angegeben, dass es beim Erhitzen und mit Säuren einen Eiweisskörper abspaltet. Er schrieb ihm demzufolge eine sehr komplizierte Struktur zu. Dann wurde zuerst von Pekelharing (Zeitschr. f. physiol. Chemie 22. 233) dem Gedanken Raum gegeben, dass das Pepsin ein Nucleoproteïd sein dürfte. Auch Spitzer nimmt für einen Teil wenigstens der Oxydasen des tierischen Körpers die Konstitution von phosphorhaltigen und eisenhaltigen Nucleoproteïden in Anspruch.

Friedenthal hat aus ganz reinem Magensaft einen Eiweisskörper erhalten, den er für einen kompliziert gebauten nucleoproteïdähnlichen hält. Auch Pancreatin (Riedel) und Papayotin (Riedel) lieferten bei derselben Behandlung Nucleoproteïde, die Friedenthal für die wirksamen Fermente halten möchte. (Arch. f. Anat. u. Phys. Ph. A. 1900. 181). Der Vollständigkeit halber sei auch Armand Gautier's merkwürdige Ansicht erwähnt, die die Fermente gewissermassen als „gelöste Zellen“ betrachtet, indem er den Fermenten nicht nur „Reste von vitalen Kräften,“ sondern ein bedeutendes Mass davon zuspricht, da er ihnen sogar die Fundamentalerscheinungen der Zelle, nämlich die Assimilation und Reproduktion zuschreibt. Ebenso sei noch erwähnungsweise auf die Vorstellung eingegangen, dass die Fermente überhaupt keine materiellen Substanzen, sondern nur Eigenschaften von Substanzen seien, eine Idee, die namentlich von Arthus in geistvoller Weise verfochten worden ist. Wir müssen indessen daran festhalten, dass die Fermente wirkliche chemische Stoffe, sei es von eiweissähnlicher oder anderer Natur sind. Rein sind sie uns allerdings noch in keinem Falle mit Sicherheit bekannt. Wir sehen uns genötigt, das Thema „Chemische Natur der Fermente“ noch mit vielen Fragezeichen zu versehen. (Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1900.).

Sei es nun, dass die drei Gruppen der Bakterientoxine, der pflanzlichen und tierischen Toxine und der hydrolytischen Fermente Eiweisskörper darstellen oder nicht, jedenfalls geht aus allen bisherigen Untersuchungen hervor, dass wir es mit chemisch verwandten Körpern zu tun haben, für die es eben eigentümlich ist, dass sie chemisch so schwer fassbar und charakterisierbar sind.

In dem Folgenden soll nun gezeigt werden, dass die aufgeführten Körper auch bezüglich ihrer pharmakodynamischen Wirkung sehr viel Ähnlichkeit mit einander besitzen.

Es sollen nebeneinander:

1. ein Bakterientoxin (Diphterietoxin),

2. ein pflanzliches Toxin (Abrin),
3. ein tierisches Toxin (Bienengift) und
4. ein Ferment (Emulsin)

untersucht werden und die Wirkungen dieser Körper mit einander verglichen werden.

Für die aufgeführten Körper ist es charakteristisch, dass sie in ausserordentlich kleinen Dosen intensive Giftwirkungen entfalten. Ein Tropfen einer filtrierten (bakterienfreien) Diphteriekultur vermag eine ganze Anzahl Meerschweinchen zu töten. Nun ist in einem Tropfen Kulturflüssigkeit nur ein sehr geringer Prozentsatz fester Bestandteile enthalten, und von diesen stellt weitaus der grösste Teil indifferente Stoffe dar, so dass nur eine minimale Menge von Giftstoff vorhanden sein kann. Die Wirkung der Toxine erinnert bezüglich der Kleinheit der Dosis an die Wirkung der Fermente. In der Tat ist schon öfters ausgesprochen worden, dass die Wirkung der Bakteriengifte etwas „fermentartiges" habe. Man könnte daher die Gruppe der oben aufgeführten Gifte als „fermentartige Gifte" bezeichnen. Diese Bezeichnung wäre dem Ausdruck „Toxine" vorzuziehen, da sie eine nähere Charakteristik der Giftgruppe gibt, als die allgemeine Bezeichnung „Toxine."

Heinz hat in der „Festschrift" zum achtzigsten Geburtstage Sr. Königl. Hoh. des Prinzregenten Luitpold, dargebracht von der Universität Erlangen, III. medizinische Fakultät" eine allgemeine Würdigung der Wirkungsweise der fermentartigen Gifte gegeben. Er hat darin betont, dass die Art und Weise dieser Wirkung eine durchaus andere ist wie die sämtlicher anderen bekannten Gifte. Man kann die Gesamtmenge der Gifte einteilen in Protoplasmagifte und in Nervengifte. Protoplasmagifte sind solche Gifte, die jedes lebende Protoplasma, jede lebende Zelle, wie Einzelorganismen gleichmässig abtöten. (Typus: Sublimat, Fluornatrium, Formaldehyd u. a. m.). Nervengifte sind Gifte, denen gegenüber die Nervenzellen eine besondere Empfindlichkeit zeigen, und zwar umso mehr, je höher organisierten Organismen sie angehören, während sie für andere Zellen und Einzelwesen (Epithelien, Flimmerzellen, Infusorien, Bakterien etc.) oft ganz indifferent sind. (Typus: Morphin, Cocaïn, Curare u. a.).

Die fermentartigen Gifte sind nun weder den Protoplasmagiften noch den Nervengiften einzureihen. Sie machen im Allgemeinen keine Nervenwirkung, dagegen sehen wir bei allen fermentartigen Giften ausgeprägte somatische Wirkungen. Wir beobachten eine ausserordentliche Abnahme des Körpergewichts und der Körperkräfte, Sinken der Temperatur, Schwächerwerden der Atmung und Herztätigkeit — und schliesslich Tod. Die allmähliche Vernichtung der Lebensenergie sämtlicher protoplasmatischer Körperzellen könnte uns veranlassen, die „fermentartigen Gifte" unter die Protoplasmagifte einzureihen. Das wäre aber durchaus falsch. Protoplasmagifte sind nach unserer Definition Gifte, die auf jedes lebende Protoplasma giftig einwirken. Nun ist gerade für die Bakterien- und anderen Toxine charakteristisch die Spezifität ihrer Wirkung. Sie wirken nur auf ganz bestimmte Organismen und zwar im Allgemeinen nur auf die höchst entwickelten: auf die warmblütigen Wirbeltiere, aber auch unter diesen durchaus nicht gleichmässig auf alle, sondern nur auf ganz bestimmte Genera und Species, während sie für oft ganz nahe verwandte Arten, sogar Varietäten, gänzlich indifferent sich zeigen.

Ehrlich hat bekanntlich für dieses eigenartige Verhalten die Erklärung oder vielmehr das Bild der Seitenkettentheorie gegeben. Nach dieser besitzen die Toxine eine „toxophore" und eine „haptophore" Gruppe. Die letztere vermag sich nur ganz be-

stimmten Eiweissarten anzulegen, und nur an solchen Protoplasmaarten, an denen das Toxin vermöge seiner haptophoren Gruppe sich verankert hat, vermag es seine Giftwirkung zu entfalten.

Über die Wirkung auf niedere Wirbeltiere sind die Ansichten nicht geklärt. Im Allgemeinen wird angegeben, dass bei ihnen Bakterientoxine keinerlei Wirkungen entfalten. Wir haben uns die Aufgabe gestellt, diese Frage an den drei Gruppen der fermentartigen Gifte (Bakterien-, pflanzlichen bezw. tierischen Toxinen und hydrolytischen Fermente) expermientell zu prüfen. Des weiteren haben wir die oben aufgeführten Vertreter der drei Gruppen auf „Protoplasmagiftwirkung“ geprüft nach denselben Prinzipien, wie sie in der Dissertation von Zahn (Über Protoplasmagifte, Erlangen 1901) niedergelegt worden sind.

Es soll zunächst über die Resultate der Versuche über Protoplasmagiftwirkung berichtet werden, des weiteren über Wirkung auf Kaltblüter und schliesslich über solche auf warmblütige Säugetiere.

I. Versuche über Protoplasmagiftwirkung.

Benutzt wurde: ad 1) Festes Diphteriegift von den Farbwerken, vorm. Meister, Lucius und Brüning Höchst a. M. Hiervon wurde eine 1 % ige Lösung hergestellt, indem 0,1 g. in 10 cbcm. 0,6 % iger Kochsalzlösung gelöst wurde. Das Gift löst sich leicht. Die Lösung ist klar, gering gelblich gefärbt, geruchlos und reagiert neutral; Tetanusgift, flüssig, von derselben Firma bezogen, 1 cbcm. zu 10 cbcm. 0,6 % iger Kochsalzlösung. Bestimmung der Trockensubstanz des konzentrierten Giftes ergibt in 1 cbcm. 0,0409 g., so dass wir eine zirka 4 % ige Lösung benutzt haben. Die Lösung ist klar, leicht gelblich gefärbt, von unbestimmbarem, etwas fadem Geruch und reagiert neutral. Ad 2) Abrin, ein weissliches Pulver, von Firma Merck in Darmstadt bezogen. 0,1 g. werden in 10 cbcm. 0,6 % iger Na Cl-Lösung gelöst. Löst sich ziemlich gut, die Lösung behält jedoch einen ganz leicht milchigen Schimmer, ist geruchlos, reagiert neutral. Ad 3) Bienengift. Das Gift wurde gewonnen, indem wir 1000 vom hiesigen zoologischen Institut bezogenen Honigbienen nach vorausgegangener Betäubung mittels Chloroform mit einer anatomischen Pinzette den Giftstachel mit daranhängender Giftdrüse auszupften, die gewonnenen Gebilde im Mörser mit 20 g. 0,6 % iger Kochsalzlösung eingehends verrieben und den gewonnenen Giftdrüsenauszug filtrierten. Das Filtrat ist klar, leicht gelbbräunlich verfärbt, riecht andeutungsweise nach Honig, reagiert neutral. Ad 4) Emulsin, von derselben Firma bezogen, gleichfalls ein weisses Pulver. Nur zum Teil löslich, wird deshalb im Mörser in Gewichtsgrösse von 2 g. mit 20 g. physiologischer Kochsalzlösung verrieben, abfiltriert, das klare Filtrat (19 cbcm.) mit einem Tropfen kohlensaurem Natron neutralisiert. Trockenrückstandsbestimmung der Lösung ergibt in 1 cbcm. 0,0641 g., demnach ist unsere Lösung 6,4 % ig. Auf Amygdalin ist sie kräftig wirksam.

Von fäulnisverhindernden Zusätzen zu den Giften wurde Abstand genommen, da es sich gezeigt hatte, dass der Zusatz von einigen stecknadelkopfgrossen Körnchen Thymol zwar die Fäulnis unbedingt verhütete, jedoch Nebenwirkungen zeigte, die die Bilder der Giftwirkung vollständig zu entstellen im Stande waren. Zur Demonstration dieser Nebenwirkungen auf einzellige Lebewesen ist das Thymol in den nachfolgenden Versuchsprotokollen in Klammern mit aufgenommen und zwar in einer Lösung von 2—3 Körnchen von Stecknadelkopfgrösse auf 10 cbcm. Kochsalzlösung. Es wurden aus den genannten Gründen

für jeden einzelnen Versuch jedesmal frische Lösungen bereitet. Jeder Versuch wurde zur Kontrolle in gleicher Weise mit einer 0,6 %igen Kochsalzlösung angestellt. Für Froschblut erwies sich eine 0,3 %ige Kochsalzlösung als die roten Blutkörperchen nicht auflösend.

Die Versuche wurden angesetzt für Opalinen, Flimmerzellen, Senfsamen, isoliertem Muskel und Untersuchung der Blutkörpchen mit je 2 cbcm. der vorher beschriebenen Giftlösungen. Opalinen wurden gewonnen aus dem Enddarm eins eben getöteten Frosches. (Finden sich bei Rana esculenta in grosser Menge). Die Flimmerzellen stammten vom Kehldeckel des Frosches; zu den Versuchen am isolierten Muskel wurde vornehmlich der M. gastrocnemius des Frosches verwandt. Zur Demonstration der Giftwirkung auf den Muskel in continuitate wurde je einem Frosch 1 cbcm. der Giftlösung in den Oberschenkellymphsack injiciert. Zu den Bakterienversuchen wurden 2 ½ cbcm. Nährbouillon mit der gleichen Menge Giftlösung versetzt und darin einerseits der Bacillus pyocyaneus, andererseits der Staphylococcus pyogenes aureus aus Bouilloncultur übergeimpft. Die Senfkörner wurden vor dem Einbringen in die Giftlösungen kurze Zeit in warmem Wasser quellen lassen. Von frischem Kaninchenblut, aus der Art. carotis entnommen und defibriniert, wurde zu je 2 cbcm. der Giftlösung die gleiche Menge Blut zugesetzt und nach gründlichem Mischen 24 Stunden im Reagensröhrchen stehen gelassen, nachdem die Mischung mit einer dünnen Ölschicht überdeckt worden war.

A. Versuchsprotokoll über Protoplasmagiftwirkung.

I. Wirkung auf Opalinen (aus dem Enddarm des Frosches).

1. **Diphterietoxin** (und Tetanustoxin):
   a) Untersucht nach 1 Stunde:
      Sämtliche Infusorien lebhaft beweglich.
   b) Untersucht nach 3 Stunden:
      Noch alle in lebhafter Bewegung.
2. **Abrin:**
   a) Nach 1 Stunde:
      Sämtliche Opalinen in lebhafter Bewegung.
   b) Nach 3 Stunden:
      Noch immer lebhaft beweglich.
3. **Bienengift:**
   a) Nach 1 Stunde:
      Tot, Protoplasma getrübt, Randpartie gequollen.
   b) Nach 3 Stunden:
      Der gleiche Befund.
4. **Emulsin:**
   a) Nach 1 Stunde:
      Sämtlich lebhaft beweglich.
   b) Nach 3 Stunden:
      Noch der nämliche Befund:

5. **0,6 %ige Kochsalzlösung** (Kontrolle):
   a) Nach 1 Stunde:
      Alles in lebhafter Bewegung.
   b) Nach 3 Stunden:
      Noch alle in lebhafter Bewegung.

[NB! 6. **Thymol:**
   a) Nach 1 Stunde:
      Tot, zusammengezogen, getrübt.
   b) Nach 3 Stunden:
      Der gleiche Befund.]

II. Wirkung auf Flimmerzellen (vom Kehldeckel des Frosches).

1. **Diphterietoxin** (und Tetanus):
   a) Nach 1 Stunde:
      Lebhaft flimmernd, starke Strömung erzeugend.
   b) Nach 3 Stunden:
      Noch lebhaft flimmernd, genau wie vorher.

2. **Abrin:**
   a) Nach 1 Stunde:
      Recht lebhaft flimmernd, aber anscheinend verlangsamt.
   b) Nach 3 Stunden:
      Flimmerzellen tot, Gewebe wie gequollen.

3. **Bienengift:**
   a) Nach 1 Stunde:
      Unbeweglich, Gewebe gequollen.
   b) Nach 3 Stunden:
      Wie vorher.

4. **Emulsin:**
   a) Nach 1 Stunde:
      Recht lebhaft beweglich, schnelle Strömung.
   b) Nach 3 Stunden:
      Noch ebenso lebhaft.

5. **Kontrolle mit 0,6 %iger Na Cl-Lösung:**
   a) Nach 1 Stunde:
      Lebhaft beweglich, starke Strömung.
   b) Nach 3 Stunden:
      Der nämliche Befund.

[NB! 6. **Thymol:**
   a) Nach 1 Stunde:
      Lebhaft beweglich, Strömung etwas langsam.
   b) Nach 3 Stunden:
      Tot. Gewebe getrübt.]

III. Wirkung auf Bakterien (Pyocyaneus und Staphylococcus).

Sämtlich untersucht nach 24 bezw. 48 Stunden im Wärmofen bei 35° C.

1. **Diphterietoxin** (Tetanus): Üppig gewachsene Kulturen.
2. **Abrin:** Üppig gewachsene Kulturen.
3. **Bienengift:** Nach 24 Stunden noch nicht gewachsen; microskopisch nur spärlich Bakterien zu finden.
   Nach 48 Stunden reichlich gewachsen.
4. **Emulsin:** Üppiges Wachstum der Kulturen.
5. **Controle mit 0,6 %iger Na Cl-Lösung:** Üppiges Wachstum.

NB! Schimmelpilze wachsen auf sämtlichen Giftlösungen.

IV. Wirkung auf keimenden Senfsamen.

Untersucht nach 48 Stunden.

1. **Diphterietoxin** (Tetanus):
2. **Abrin:**
3. **Bienengift:**
4. **Emulsin:**
5. **Kontrolle mit 0,6 %iger Na Cl-Lösung:**

} Sämtlich aufgegangen.

V. Wirkung auf den (isolierten) Muskel (vom Frosch).

Geprüft mit dem Inductionsstrom bei 12 cm. Rollenabstand.

1. **Diphterietoxin** (bezw. Tetanus):
   a) Nach 1/4 Stunde:
   Gut erregbar, kräftige Zuckung.
   b) Nach 1 Stunde:
   Wie oben.
   c) Nach 3 Stunden:
   Noch gut erregbar.
2. **Abrin:**
   a) Nach 1/4 Stunde:
   Gut erregbar, kräftige Zuckung.
   b) Nach 1 Stunde:
   Wie oben.
   c) Nach 3 Stunden:
   Noch gut erregbar.
3. **Bienengift:**
   a) Nach 1/4 Stunde:
   Keine Zuckung, Gewebe opak.
   b) Nach 1 Stunde:
   Wie oben.
   c) Nach 3 Stunden:
   Wie oben.

4. **Emulsin:**
   a) Nach ¼ Stunde:
      Gut erregbar, kräftige Zuckung.
   b) Nach 1 Stunde:
      Wie oben.
   c) Nach 3 Stunden:
      Noch gut erregbar.

5. **Kontrolle mit 0,6 %iger Na Cl-Lösung:**
   a) Nach ¼ Stunde:
      Gut erregbar, kräftige Zuckung.
   b) Nach 1 Stunde:
      Wie oben.
   c) Nach 3 Stunden:
      Noch gut erregbar.

[NB! 6. **Thymol:**
   a) Nach ¼ Stunde:
      Vollkommen unerregbar, Muskel geschrumpft.
   b) Nach 1 Stunde:
      Wie oben.
   c) Nach 3 Stunden:
      Wie oben.]

VI. Wirkung auf den Muskel in continuitate am lebenden Frosch;
Injektion von 1 cbcm. in den Oberschenkellymphsack.

1. **Diphterietoxin** (bezw. Tetanus):
   a) sofort, b) nach 1 Stunde, c) nach 3 Stunden:
      ohne jegliche Reaktion.
2. **Abrin:** Untersucht wie oben:
      ohne jegliche Reaktion.
3. **Bienengift:**
   a) Sofort untersucht:
      Das Bein ist bald nach der Injektion gestreckt und ist steif.
   b) Nach 3 Stunden:
      Hat sich allmählich wieder erholt.
   c) Nach 18 Stunden:
      Wieder vollständig normal.
4. **Emulsin:** Untersucht wie bei 1.
      Ohne jegliche Reaktion.
5. **Kontrolle mit 0,6 %iger Na Cl-Lösung:** Untersucht wie bei 1:
      Ohne jegliche Reaktion.

VII. Wirkung auf rote Blutkörperchen vom Frosch.

a) Zusatz im Glasschälchen: morphologische Veränderungen.

1. **Diphterietoxin** (bezw. Tetanus):
   a) Nach 1 Stunde:
   Blut und Blutkörperchen unverändert.
   b) Nach 3 Stunden:
   Wie oben.
2. **Abrin**:
   a) Nach 1 Stunde:
   Blut und Blutkörperchen unverändert.
   b) Nach 3 Stunden:
   Blutkörperchen wenig verändert, neigen zum Zusammenklumpen.
3. **Bienengift**:
   a) Nach 1 Stunde:
   Blut ausgeprägt carmoisinrot, rote Blutkörperchen kaum verändert, vielleicht etwas blasser.
   b) Nach 3 Stunden:
   Rote Blutkörperchen gequollen bezw. aufgelöst.
4. **Emulsin**:
   a) Nach 1 Stunde:
   Blut und Blutkörperchen unverändert.
   a) Nach 3 Stunden:
   Blut nicht gelöst, rote Blutkörperchen kaum verändert.
5. **Kontrolle mit 0,6 % iger Na Cl-Lösung**:
   a) Nach 1 Stunde:
   Blut und Blutkörperchen kaum verändert.
   b) Nach 3 Stunden:
   Wie oben.

b) Zusatz im Reagensröhrchen.

(Die Lösungen der Gifte enthalten 0,3 % Na Cl.)
Beobachtet nach 24 Stunden:

1. **Diphterietoxin** (bezw. Tetanus):	Nichts gelöst,	Oxyhämoglobin	reduciert.
2. **Abrin**:	Mässig gelöst,	„	„
3. **Bienengift**:	Deutlich gelöst,	„	„
4. **Emulsin**:	Nichts gelöst,	„	„
5. a) **0,3 % Kochsalz**:	Nichts gelöst,	„	„
b) **0,2 % Kochsalz**:	Eine Spur gelöst,	„	„
c) **0,1 % Kochsalz**:	Stark gelöst,	„	„

VIII. Wirkung auf frisches Kaninchenblut bei direktem Zusatz im Reagensröhrchen. (0,6 % Kochsalz.)

Untersucht nach 24 Stunden.

1. **Diphterietoxin** (bezw. Tetanus):
   Nichts gelöst, Raumeinnahme der roten Blutkörperchen ca. 50 Volumprozent.
2. **Abrin:** Mässig gelöst, rote „ „ 25 „
3. **Bienengift:** Deutlich gelöst, „ „ „ 50 „
4. **Emulsin:** Nichts gelöst, „ „ „ 50 „
5. **0,6 % ige Kochsalzlösung** (Kontrolle):
   Nichts gelöst, „ „ „ 50 „

Nachfolgend seien der besseren Übersichtlichkeit wegen die Resultate der Versuche über Protoplasmagiftwirkung in einer Tabelle zusammengestellt. Es bedeute darin das Zeichen ○ „ohne Wirkung“, das Zeichen + „eingetretene Giftwirkung“.

	Opalinen	Flimmerzellen	Bakterien	Senfsamen	Muskel isoliert	Muskel in continuitate	Blutkörperchen im Schälchen	Blutkörperchen im Reagensröhrchen	Kaninchenblut direkter Zusatz
Diphterie	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abrin	○	+	○	○	○	○	○	+	+
Bienengift	+	+	○	○	+	○	+	+	+
Emulsin	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kontrolle	○	○	○	○	○	○	○	○	○

[Beobachtet nach 3 Stunden, Bakterien und Senfsamen nach 48 Stunden, Blut im Reagensröhrchen nach 24 Stunden.]

Hildebrandt hatte in seiner zweiten Arbeit über hydrolytische Fermente (Virchows Archiv Bd. 131 pag. 24), gestützt auf seine Versuche, die Behauptung aufgestellt, dass die Fermente Protoplasmagiftwirkungen äusserten. Da seine Versuche hauptsächlich mit Emulsin angestellt sind, so gestattet sich uns eine Kritik derselben durch unsere Versuchsresultate.

Hildebrandt will gefunden haben, dass Flimmerzellen in Emulsin-Kochsalzlösung in ihrer Beweglichkeit immer schwächer werden und „nach 20—30 Minuten“ damit ganz sistieren. In der Kochsalzkontrolle habe er das Flimmern noch sehr lange beobachten können. — Ausgeschnittene Froschmuskeln sollten „nach wenigen Minuten“ ihre Erregbarkeit verlieren. — Ein eben exstirpiertes Froschherz in Fermentlösung gebracht, sei nach wenigen Sekunden tot, wieder in physiologische Kochsalzlösung gelegt, erhole es sich bald.

Unsere Versuche stehen nun in direktem Widerspruch zu Hildebrandt's Resultaten. Wir fanden, dass Flimmerzellen in einer circa 6,4 % igen Emulsinlösung noch

nach 3 Stunden ihre volle Beweglichkeit hatten, dass ausgeschnittene Froschmuskeln nach der gleichen Zeit auch auf schwache Induktionsströme noch prompt mit kräftiger Zuckung reagierten. Wir glauben unsere Versuche für einwandfrei halten zu dürfen, da wir, wie bereits betont, stets mit frischen Lösungen operierten und die Experimente zu verschiedenen Zeiten im ganzen fünfmal wiederholt haben. Dazu kommt, dass wir zwei verschiedene Materialsendungen verwandten, zwischen denen ein Zeitraum von fast einem Jahre liegt, sodass wir sicher sein konnten, das zweitemal nicht vom gleichen Material zu benutzen wie das erstemal. Endlich haben wir mit reinen Kochsalzgiftlösungen ohne jeden Zusatz gearbeitet, während Hildebrandt seinen Lösungen 1 : 100 000 Sublimat zur Verhütung der Fäulnis zugesetzt hatte. Es wäre denkbar, dass diese Menge Sublimat, die genügend war, die Fäulniserreger abzutöten, auch die empfindlichen Flimmerzellen schädigte. Die Erfahrung mit dem geringen Thymolzusatz hat uns gelehrt, mit den Beigaben zu den Lösungen sehr vorsichtig zu sein.

Bezüglich der Angabe, dass das ausgeschnittene Froschherz in Emulsinlösung nach wenigen Sekunden zu schlagen aufhört, sei darauf hingewiesen, dass wir verschiedentlich die Beobachtung machen konnten, dass frische Froschherzen in physiologische Kochsalzlösung gebracht, in kürzester Zeit die Kontraktionen sistierten.

Nach allen Erfahrungen unsererseits äussern die Fermente ebensowenig wie die Bakterientoxine irgendwelche Protoplasmagiftwirkungen. Auch das pflanzliche Toxin Abrin lässt sich nach den Versuchsresultaten nicht als allgemeines Protoplasmagift ansprechen. Nur das Bienengift hat abweichende Resultate gezeigt, die eine Protoplasmagiftwirkung sogar nahelegen. Auf empfindliche nackte Zellen (Opalinen, Flimmerzellen, Muskelzellen) wirkt es giftig; das Keimen des Senfsamens sowie das Bakterienwachstum vermag es dagegen nicht zu verhindern.

II. Versuche über Giftwirkung auf Kaltblüter.

Zu den in nachfolgenden Protokollen beschriebenen Versuchen wurden die gleichen Giftlösungen in ihrer prozentualen Zusammensetzung benutzt, wie sie oben unter den Protoplasmagiftwirkungsversuchen angegeben sind.

B. Versuchsprotokoll über Giftwirkung auf Kaltblüter.

1. Diphterietoxin (bezw. Tetanus).

Frosch erhält 1 cbcm. 1 % Diphteriegiftlösung (bezw. 0,4 % Tetanustoxin) in den Kehllymphsack injiciert. Bietet weder sofort, noch während achttägiger Beobachtungszeit irgend welche Erscheinungen. Versuch noch zweimal wiederholt.

2. Abrin.

Frosch 1 cbcm. 1 % Lösung in Kehllymphsack injiciert. Ohne jegliche Erscheinungen. Acht Tage lang beobachtet, zeigt nicht die mindeste Veränderung. Versuch noch zweimal wiederholt.

3. Bienengift.

Ein Frosch erhält 1 cbcm. Bienengift $\frac{500}{20}$ in den Kehllymphsack, ein anderer ebensoviel in den Oberschenkellymphsack. Beide zeigen nach 24 bezw. 48 Stunden keinerlei Veränderungen. Am vierten Tage sind beide tot: Rote Blutkörperchen an Zahl vermindert, weisse Blutkörperchen anscheinend vermehrt. Versuch wiederholt.

4. Emulsin.

Frosch erhält 1 cbcm. 6,4 % Emulsinlösung in den Kehllymphsack. Zeigt weder sofort noch während achttägiger Beobachtungszeit irgend etwas Bemerkenswertes. Versuch noch zweimal wiederholt.

5. Physiologische Kochsalzlösung (Kontrolle).

Das Versuchstier zeigt gar nichts Beachtenswertes.

Um zu erfahren, ob die fermentartigen Gifte bei künstlicher Erwärmung des kaltblütigen Versuchstieres ihre Wirkungen zu entfalten vermöchten, wurden nachstehend beschriebene Versuche mit Tetanusgift angestellt, weil dieses Toxin mit seinen Wirkungen durch die hervorgerufenen Krämpfe am augenfälligsten in die Erscheinung tritt. Die Frösche wurden injiciert und in eine feuchte Kammer gebracht, deren Boden mit einer circa 1 cm. hohen Schicht auf 30° C. erwärmten Wassers bedeckt war. Alsdann wurde das Gefäss in den genau auf 30° C. erwärmten und auf dieser Temperatur sorgfältigst gehaltenen Brutofen gesetzt.

1. Versuch.

Je zwei Frösche erhalten 1 cbcm. 4 % Tetanusgiftlösung in den Kehllymphsack injiciert, zwei andere das gleiche Quantum physiologischer Kochsalzlösung zur Kontrolle. Nach Verlauf $^1/_4$ Stunde strecken die Tiere den Kopf tief zum Boden, die vorderen Extremitäten sind breit zur Seite gelegt. Nach 3 Stunden werden sämtliche vier Tiere mit ad maximum ausgestreckten hinteren Extremitäten tot vorgefunden. Die Extremitätenmuskeln sind starr, passive Bewegungen sind nicht möglich. Die Tiere werden sofort in kaltes Wasser gebracht; eine Wiederbelebung ist aber dadurch nicht zu erreichen.

2. Versuch.

Je zwei Frösche erhalten Tetanusgift und physiologische Kochsalzlösung in den rechten Oberschenkellymphsack injiciert. Nach $^1/_4$ Stunde bieten die Tiere das gleiche Bild wie beim 1. Versuch. Nach zwei Stunden werden drei der Frösche in der gleichen Streckstellung wie bei Versuch 1 tot vorgefunden. Der vierte Frosch, der zu den mit Tetanus injicierten gehörte, liegt mit leicht angezogenen hinteren Extremitäten halb auf dem Rücken. Es gelingt, diesen Frosch durch sofortiges Überspülen mit kaltem Wasser wieder zu beleben. Bei den übrigen ist das gleiche Verfahren ohne Erfolg.

Beide Versuche werden noch je zweimal wiederholt mit stets dem gleichen Resultat.

Aus der ersten Versuchsreihe geht mit evidenter Deutlichkeit hervor, dass die Toxine für den Frosch absolut unschädlich sind. Den Grund hierfür hatte nun Courmont (Courmont et Doian, Bulletins de la société de biologie 1892 und 1893), darin gesucht, dass sich das Gift nur wegen der niedrigen Eigentemperatur der Kaltblüter als unwirksam erwiese. Er habe Frösche auf 30° C. erwärmt, ihnen Tetanus injiciert und die Tiere hätten dann typische Streckkrämpfe bekommen. Bei der prinzipiellen Wichtigkeit der Frage haben wir die Courmont'schen Experimente in unserer zweiten Versuchsreihe mit aller Sorgfalt wiederholt. Die Beschreibung unseres Verfahrens wurde bereits vor den Protokollen angegeben. Wir betonen, dass wir stets Kontrollfrösche, die nach Art und Grösse den vergifteten Fröschen möglichst gleich waren, dazu setzten. Umso überraschender waren unsere Resultate. Das, was Courmont für typische Streckkrämpfe, hervorgerufen durch das Tetanusgift, hielt, zeigten die Kontrollfrösche in genau der gleichen Weise, ja im einen Falle konnten wir einen Tetanusfrosch am Leben erhalten, während die Kontrollfrösche in der „typischen Streckkrampfstellung" tot blieben. Er dürfte demnach wohl der Schluss erlaubt sein, dass die Frösche eine Erwärmung auf 30° C. nicht einmal 2—3 Stunden lang ertragen und dass die Streckstellung eine Wärmestarre bedeutet, die mit dem Gift nicht das Mindeste zu tun hat.

Wir sind demnach durch die Wiederholung der Courmont'schen Versuche in unserer Ansicht nur bestärkt worden, dass die fermentartigen Gifte sich beim Kaltblüter als durchaus unwirksam erweisen.

III. Versuche an Warmblütern.

Ausser den Versuchen an Einzelzellen und niederen Wirbeltieren haben wir auch eine Anzahl vergleichender Versuche über die Wirkung des Diphterietoxins, Abrins, Bienengiftes und Emulsins an Meerschweinchen und Kaninchen gemacht. Von diesen geben wir je ein Protokoll der durch die genannten Gifte gesetzten typischen Veränderungen wieder.

C. Versuchsprotokolle über Giftwirkung auf Warmblüter.

I. Diphterietoxin.

Ein Kaninchen von 1930 g. Gewicht erhält in eine Ohrvene unter aseptischen Cautelen 1 cbcm. 1%igen Diphterietoxins, Mittags 12 Uhr. Am nächsten Morgen 9 Uhr wird es tot vorgefunden, ist aber noch warm. Die Sektion ergiebt folgendes Bild:

In der Brusthöhle findet sich spärliche seröse Flüssigkeit, die Lungen erscheinen hellrot mit einzelnen dunkelroten Flecken (Haemorrhagieen). In der Bauchhöhle findet sich ebenfalls eine geringe Menge seröser Flüssigkeit. Im Netz, sowie in der serösen Bekleidung des Enddarmes finden sich vereinzelte kleine Blutungen. Der Magen ist mit grünen Speiseresten stark gefüllt; nach Entleerung derselben zeigt sich die Schleimhaut des Magens aufgelockert und mit reichlichen Schleimmassen bedeckt. Die Gefässe der Schleimhaut sind injiciert. Um den Pylorus herum ist

die Schleimhaut in einem ungefähr 1 cm. breiten Umkreise erodiert, der Grund der Erosion ist stark injiciert. Die Dünndarmschleimhaut zeigt sehr starke Injection der Gefässe, an vielen Stellen auch kleine Blutungen. An vielen Stellen erscheint die Schleimhaut weisslich opak, undurchsichtig, nicht wie normal durchscheinend und ist von grau-weisen, schleimigen Massen bedeckt. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigen sich dieselben zusammengesetzt aus Schleim und unzähligen abgestossenen und in Degeneration begriffenen Dünndarmepithelien. Die Peyer'schen Plaques sind kaum gerötet und geschwollen. Die Leber ist stark vergrössert, geschwellt, zeigt ausgesprochen gelbbraune Farbe, was schon makroskopisch auf starke Verfettung hindeutet. Dies wird bestätigt, durch die mikroskopische Untersuchung. Ein Gefrierschnitt durch die Leber zeigt ausserordentlich starke Verfettung der Leberzellen. Die Nieren scheinen um ein geringes vergrössert, Grenzschicht und Markschicht heben sich deutlich von einander ab, erstere ist hellbraun, letztere dunkelrotbraun gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung (Gefrierschnitt) des frischen Präparates zeigt ganz geringe Verfettung an dem Epithel der Tubuli recti, ausserdem aber körnige Trübung der Epithelien insbesondere an den Schaltstücken und den Tubuli recti. An letzteren sind zahlreiche Epithelien abgestossen und anscheinend degeneriert. (Dicht gekörnt und stark lichtbrechend). Die Untersuchung der in Zenker'scher Flüssigkeit gehärteten und mit Haemalaun und Eosin gefärbten Niere bestätigt die Degeneration bezw. Nekrose zahlreicher Epithelien der Tubuli recti und Schaltstücke.

2. Abrin.

Ein typisches Vergiftungsbild ergab die Vergiftung eines Kaninchens durch 1 cbcm. 1%iger Abrinlösung in die Ohrvene. Das Tier, von 1795 g. Gewicht, hatte die Dosis Mittags erhalten und starb in der Nacht desselben Tages. Die Eingeweide der Brusthöhle zeigten nichts besonderes. Bei Eröffnung der Bauchhöhle fielen sofort die stark geröteten und enorm geschwellten lymphoïden Apparate am Darme auf. Die Peyer'schen Plaques traten als intensiv rote linsenförmige Anschwellungen im Verlauf des Dünndarmes hervor. Beim Übergang des Ileum zum Coecum war die eine Hälfte des Umfanges des Ileums, die offenbar sehr reichliche Lymphfollikel trägt, zu einem lebhaft roten dicken Wulst angeschwollen. Der Processus vermiformis, der beim Kaninchen ebenfalls ausserordentlich zahlreiche Lymphfollikel trägt, war in toto geschwollen und stellte ein starres, mehrere Millimeter Wanddicke zeigendes Rohr dar, das auf dem Querschnitt lebhaft weiss und rot gesprenkelt erschien. Die mikroskopische Untersuchung der Peyer'schen Plaques, des Ileumendes, des Processus vermiformis zeigte die einzelnen Lymphfollikel enorm geschwellt und zwischen denselben die Gefässe ausserordentlich erweitert und an zahlreichen Stellen von ausgetretenen roten Blutkörperchen umgeben. In den teils in Formalin, teils in Zenker gehärteten Präparaten, wie auch bei frischer Untersuchung zeigten die roten Blutkörperchen keinerlei morphologische Veränderung. In den überfüllten Gefässen erschienen sie zwar dicht aneinander gedrängt, aber niemals aufgelöst oder mit einander verschmolzen. Der Darm war ausserdem in seinem ganzen Verlauf catarrhalisch entzündet. Er erschien schon makroskopisch nicht halb-durchscheinend wie normal, sondern weiss bezw. weiss-grau getrübt.

Bei der Eröffnung zeigte sich die Schleimhaut weisslich opak (nicht gelblich oder hellrötlich-durchscheinend wie normal) und von weissgrauen Massen bedeckt. Dieselben bestanden aus unzähligen, abgestossenen, nekrotisierten, (stark gekörnten und lichtbrechenden) Epithelzellen. Die Leber erschien dunkelbraunrot, ausserordentlich blutreich; mikroskopische Untersuchung eines Gefrierschnittes zeigte mässige Verfettung sämtlicher Leberzellen. Die Leberzellen zeigten keine Vermehrung des Gallenpigmentes, die Kupffer'schen Sternzellen keine Anfüllung mit Blutkörperchentrümmern. Die Milz erschien von dunkler Farbe, aber durchaus nicht vergrössert. (Untergang von roten Blutkörperchen in grösserem Maße hatte also nicht stattgefunden.) Die Niere war im Gegensatz zu der stark hyperaemischen Leber anaemisch; sie erschien lehmfarben, gelbbraun, weniger glänzend und durchscheinend als normal. Die Epithelien der Tubuli contorti zeigten Vergrösserung und dichte feinkörnige Trübung (trübe Schwellung).

3. Bienengift.

Bienengift wurde teils subcutan, teils intravenös injiciert. Bei der subcutanen Injektion zeigte sich regelmässig an der Injektionsstelle sulzige Schwellung und Ecchymosierung. Das Bienengift ist im wesentlichen ein Blutgift; wie es bei direktem Zusatz die roten Blutkörperchen auflöst, so thut es dies auch bei subcutaner oder intravenöser Injektion. Ausserdem scheint es ähnlich wie das Diphterietoxin und das Abrin eine Lähmung der Unterleibsgefässe herbeizuführen, denn regelmässig fand sich bei ihm wie bei diesen ausgesprochene Hyperaemie der Unterleibsgefässe, insbesondere des Magens und Darms. Die Magenschleimhaut zeigte ferner wie bei jenen häufig Ecchymosen. Bei subcutanen Injektionsversuchen von Diphterietoxin an Meerschweinchen hatten wir öfters Blutungen in das Innere der Nebennieren beobachtet. Von manchen Autoren werden diese Nebennierenblutungen als geradezu pathognomonisch für Diphterievergiftung angegeben. Wir fanden aber dieselben Blutungen auch bei Vergiftungen durch Bienengift. Hier erschien manchmal die Nebenniere wie eine mit Blut gefüllte Cyste. Die Blutungen im Markgewebe der Nebennieren erklären sich wohl einfach aus der anatomischen Struktur, d. h. aus der Reichhaltigkeit und Dünnwandigkeit der das Mark erfüllenden feinsten Gefässe. Die Sektion der an Bienengift gestorbenen Meerschweinchen und Kaninchen ergab vereinzelte Blutungen in den Lungen, zahlreiche circumscripte kleine Blutungen in der Magenschleimhaut, starke Injektion der Dünndarmschleimhaut, Verfettung der Leberzellen, wie auch der Nierenepithelien, Anschwellung und Dunkelfärbung der Leber und insbesondere der Milz. Die Leberzellen zeigten bei frischer Untersuchung mit dem Mikroskop ausser mässiger Verfettung zahlreiche grüngelbliche Tröpfchen, ganz ähnlich wie in einem Fall von zufällig zu gleicher Zeit ausgeführter Choledochusunterbindung am normalen Kaninchen. Sie stellen ausgeschiedenen Gallenfarbstoff dar; dessen reichliche Anwesenheit in den Leberzellen erklärt sich durch die überreichliche Gallenfarbstoffbildung infolge Untergangs zahlloser roter Blutkörperchen.

4. Emulsin.

Pathologische Veränderungen bei der Vergiftung durch Emulsin bezw. Fermente überhaupt zeigen grosse Ähnlichkeit mit den bei den Toxinen geschilderten. Am auffallendsten waren die Veränderungen an Blut bezw. Blutgefässen. Die Gefässe der Unterleibshöhle, insbesondere des Magens und Darms erschienen regelmässig überfüllt, ganz analog wie bei Diphterietoxin oder Bienengift. Zu der Erweiterung der Gefässe gesellten sich regelmässig auch zahlreiche kleinere Blutungen insbesondere in der Magenschleimhaut. Hier finden sich kleine, circumscripte, stecknadelkopf-, linsen- bis fünfpfennigstückgrosse Haemorrhagien, aus denen später kleine Geschwüre mit scharf abgesetztem Rand und haemorrhagischem Grund entstehen. Bei zwei, subcutan mit Emulsin vergifteten, am sechsten bezw. zehnten Tage gestorbenen Kaninchen fand sich ferner ein ausgesprochener Catarrh des ganzen Darmrohres, der dasselbe trüb und undurchsichtig erscheinen liess. Das Innere des Darmrohres war mit zahllosen, abgestossenen und nekrotischen Epithelzellen gefüllt. Die Leber zeigte sich geschwellt, blutreich, die Epithelien mässig verfettet. Eine Vermehrung des Gallenfarbstoffes in den Leberzellen oder Schwellung der Milz infolge Blutkörperchenuntergang war nicht zu konstatieren, dagegen fanden sich in dem Querschnitte von Gefässen in mikroskopischen Präparaten auffallend zahlreiche, mehrkernige Leukocyten. Das Gleiche hatten wir bei Diphterietoxinvergiftung, ganz besonders auffallend bei Vergiftung mit Bienengift konstatiert.

Die vorstehend mitgeteilten Versuche zeigen eine Übereinstimmung der untersuchten Toxine bezw. Fermente in vielen Punkten. Dieselben sind keine Protoplasmagifte; lebende Einzelzellen wie einzellige Organismen werden durch sie so gut wie gar nicht geschädigt. Nur das Bienengift bildet eine Ausnahme, indem es, wie oben erwähnt, empfindliche nackte Zellen abtötet, während es die Lebensenergie widerstandsfähigerer Gebilde, wie z. B. Bakterien, keimenden Samen, nicht zu vernichten im stande ist. Auch für die niederen Wirbeltiere (Frösche) sind Fermente wie Toxine ganz indifferent, nur das Bienengift ruft, allerdings in hohen Dosen und erst nach mehreren Tagen den Tod der Tiere herbei.

Für Meerschweinchen und Kaninchen sind alle vier untersuchten Körper stark giftig. In einer Reihe von Versuchen haben wir die geringsten Giftdosen der betreffenden Substanzen für Meerschweinchen festzustellen gesucht. Dieselben ergaben: Von Diphterietoxin töteten 0,00001 g. nicht mehr, 0,0001 jedoch noch ein Meerschweinchen von 375 g. Gewicht innerhalb 4 Tagen. Von Abrin wird als tödliche Dosis 0,02 g. angegeben, von Bienengift tötet 1 cbcm. einer Ausschwemmung von 1000 Giftdrüsen mit 20 cbcm. Kochsalzlösung ein Meerschweinchen von mittlerem Gewicht innerhalb 2 Tagen, $^1/_2$ cbcm. innerhalb 6 Tagen, $^1/_{10}$ cbcm. tötet nicht mehr. Von Emulsin, das freilich nicht als rein zu betrachten ist, tötet 0,02 g. ein Meerschweinchen von 390 g. Gewicht innerhalb 5 Tagen, 0,01 ist nicht mehr tödlich.

Wie oben erwähnt haben die untersuchten Gifte auch in ihrer Wirkungsweise am Warmblüter viele Ähnlichkeiten. Zunächst zeigen sie sämtlich eine gewisse Inkubationszeit ihrer Wirkung. Selbst nach sehr grossen, sicher tödlichen Dosen zeigen die injicierten Tiere zunächst stundenlang gar keine Veränderung. Auch später ist das Ausbleiben nervöser Erscheinungen für viele Toxine wie für sämtliche Fermente charakteristisch.

Ein weiteres Sympton, was Toxine und Fermente gemeinsam haben, ist, dass sie alle Fieber hervorrufen. Schliesslich besitzen sie viel Ähnlichkeit in den pathologisch-anatomischen Veränderungen, die sie herbeiführen, wie dies oben eingehends dargelegt worden ist. Da es nun gar noch gelungen ist, mit Fermenten ganz analog wie mit Toxinen zu immunisieren und Antikörper aus ihrem Serum zu gewinnen (Morgenroth), so dürfte damit die nahe Zusammengehörigkeit der Toxine und Fermente erwiesen und ihre Zusammenfassung in eine gemeinsame toxikologische Gruppe gerechtfertigt sein.

Vorstehende Arbeit wurde ausgeführt im pharmakologisch-poliklinischen Institut des Herrn Prof. Dr. Penzoldt in Erlangen. Herrn Prof. Dr. Penzoldt gestatte ich mir an dieser Stelle für die gütige Erlaubnis hierzu meinen gehorsamsten Dank abzustatten.

Es erübrigt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr. Heinz für die freundliche Überlassung der Arbeit, wie für seine unermüdliche gütige Unterstützung bei der Ausführung meinen besten und ergebensten Dank gleichfalls an dieser Stelle zum Ausdruck zu bringen.